

THESIS

MUNICH

1967

**Zur Frage der Auslösung
multiformer Erytheme
durch Sulfonamide,
speziell Langzeitsulfonamide**

Brigitte Boehme

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Zur Frage der Auslösung multiformer Erytheme
durch Sulfonamide,
speziell Langzeitsulfonamide**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen
Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu
München

vorgelegt
von
BRIGITTE BOEHME
aus Ingolstadt

München 1967

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Th. NASEMANN

Correferent: Professor Dr. SCHIRREN

Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 24.1.1967

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG: Geschichte multiformer Erytheme	9
I. ALLGEMEINES ÜBER MULTIFORME ERYTHEME . .	11
1. Beschreibung des Erythema exsudativum multiforme (Hebra)	11
2. Vergleich zwischen idiopathischer und symptomatischer Form des Erythema exsudativum multiforme	12
3. Ätiologie multiformer Erytheme	13
4. Verschiedene Verlaufsformen multiformer Erytheme und die Stellung der Literatur zur Identität zwischen den einzelnen Formen	14
5. Entstehung von Arzneimittelexanthemen	17
6. Nachweismethoden von Arzneimittelallergien	19
II. AUSLÖSUNG VON ARZNEIMITTELEXANTHEMEN VOM TYP DES ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME	21
1. durch die klassischen Sulfonamide	21
2. durch die Langzeit- bzw. Depot-Sulfonamide	28
III. DISKUSSION	33
1. Stellungnahme zu II./1.)	33
2. Stellungnahme zu II./2.)	35
IV. ZUSAMMENFASSUNG	41
LITERATURVERZEICHNIS	45

Meinen Eltern gewidmet

EINLEITUNG

Geschichte multiformer Erytheme

Die Erstbeschreibung des Erythema exsudativum multiforme erfolgte 1866 durch *Hebra*. Eine Erweiterung des Begriffes gab *Kaposi* 1879 durch die Einbeziehung der Schleimhautmanifestationen.

Um 1900 teilte man von der Gruppe des sogenannten Erythema exsudativum idiopathicum alle Fälle toxischer und infektiöser Ätiologie ab und bezeichnete diese als Erythema exsudativum multiforme symptomaticum. In der Folgezeit vergrößerte sich zahlenmäßig diese Gruppe immer mehr auf Kosten der idiopathischen Fälle. Es finden sich darüber viele Einzelbeobachtungen in teilweise kasuistischer Form, oft aber ohne scharfe Abgrenzung gegenüber dem Erythema exsudativum multiforme idiopathicum (*Linneweh* und *Walther*).

Nach *Tachau* sollen schwere und lebensgefährliche Komplikationen nicht zum Krankheitsbild des Erythema exsudativum multiforme idiopathicum gehören, doch konnten schon *Hebra* und *Kaposi* besondere Formen des Erythema exsudativum multiforme feststellen, und sie unterteilten die Erkrankung in benigne und maligne Formen (*Kumer*). Letztere sind durch Erythem, kleine Bläschen, größere Blasen, Entwicklung von Schleimhautmembranen und schwerste Allgemeinstörungen gekennzeichnet.

Andere Kliniker fanden bei diesem Syndrom auch noch blasige Effloreszenzen in Mund und Oropharynx, Ophthalmia (Herpes iris conjunctivae *Fuchs* 1876) und viscerales, sowie gelegentliche Gelenkbeteiligungen (*Bazin* 1862, *Quinquaud* 1882, *Kaposi* 1893, *Osler* 1895).

Weitere Beschreibungen des Syndroms sind unter verschiedenen Namen erschienen, teilweise mit Bezug auf die Lokalbefunde, wie Ektodermose erosive pluriorificialis = *Fiessinger-Rendu-Syndrom*. Die Erstbeschreibung erfolgte durch *Fiessinger-Rendu* im Jahre 1917,

eine spätere Beschreibung gab *Wright* 1947. Eine weitere Bezeichnung erfolgte auf Grund der Publikation von *Stevens* und *Johnson* 1922 (*Stevens-Johnson-Syndrom*).

1925 erscheint der Begriff *Dermatostomatitis Baader* (1925 von Ernst *Baader* und 1938 von *Low* und *Davies* beschriebene Fälle).

Stanyon und *Warner* sprachen 1945 von einem „Mucosal respiratory Syndrom“ und *Berger* von atypischer ulcero-membranöser Stomatitis, Gingivostomatitis, Erythema exsudativum multiforme bullosum mit Stomatitis, Erythema exsudativum multiforme pluriorificialis. 1956 wurde erstmals von *Lyell* ein ähnliches Syndrom als „Toxic epidermal necrolysis“ angegeben.

Keiner dieser bisher geprägten Begriffe hat sich aber als vorherrschend durchgesetzt.

I. ALLGEMEINES ÜBER MULTIFORME ERYTHEME

1. Beschreibung des *Erythema exsudativum multiforme* (Hebra)

Die Krankheit *Erythema exsudativum multiforme* (Hebra), auch als *Erythema exsudativum multiforme idiopathicum* bezeichnet, befällt bevorzugt Jugendliche, besonders im Frühjahr und Herbst. Praedilektionsstellen sind die Streckseiten der Gliedmaßen, Gesicht, die seitlichen Hals- und Nackenpartien und die Hände. Die Krankheit zeigt häufig einen fieberhaften, gelegentlich bei sehr ausge dehntem Befall einen fast septischen Verlauf, wobei eine toxische Gefährdung des Kreislaufs eintreten kann.

Man findet auch Schleimhautbefall, leichte Ängina und Gelenkbeschwerden.

An der Haut zeigt sich das Krankheitsbild entweder in erythemato-papulöser oder in erythemato-bullöser Form. Bei der erythemato-papulösen Form vergrößert sich ein kleiner, stark durchbluteter Fleck von einigen Millimetern Durchmesser zu einer ödematösen, rundlichen Papel. Diese dehnt sich noch aus, behält dabei aber ihre konvexe Peripherie, die Vorwölbung und die rote Farbe bei. Allmählich senkt sich das Zentrum ein und führt zur Bildung eines erythematischen Ringes von einigen Millimetern Breite. Dadurch entstehen polycyclische Figuren. Bildet sich im Zentrum eine neue Papel, so kommt es zu einem einer Kokarde vergleichbaren Bild. Die Entwicklung der bullösen Form erfolgt wie bei der papulösen Form, nur kommt es hier an den ödematösen Stellen zur Exsudation. Es entsteht eine Blase, deren Rückbildung nach etwa 8 Tagen erfolgt.

An den Schleimhäuten findet man Schleimhautverquellungen, Erosionen, hämorrhagisches Sekret und Fibrinauflagerungen. Praedilektionsstellen sind hier der Mund, die Innenseiten der Lippen und der Wangen und das Zahnfleisch. In manchen Fällen ist auch die Zunge befallen.

Am Auge werden Lid, Conjunctiva bulbi und Hornhaut befallen. Es kommt gelegentlich zum Symblepharon. Manchmal ist ein Astigmatismus die Folge der Erkrankung, selten jedoch völlige Erblindung.

Es sei noch erwähnt, daß nicht alle hier genannten Erscheinungen ausgeprägt sein müssen.

2. Vergleich zwischen idiopathischer und symptomatischer Form des Erythema exsudativum multiforme

Der Verlauf der sogenannten symptomatischen Form des Erythema exsudativum multiforme (= Erythema exsudativum multiforme-Syndrom) ist im allgemeinen ernster und von längerer Dauer als beim idiopathischen Typ. Dies kann man vor allem dann beobachten, wenn, wie es nicht so selten der Fall ist, innere Krankheitsprozesse (in erster Linie Tuberkulose, Streptokokkeninfektionen oder gelegentlich auch eine Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Medikamenten) zugrunde liegen.

Die Hauterscheinungen beim Erythema exsudativum multiforme-Syndrom sind in der Regel mehr polymorph, daß also, während die Hautveränderungen bei der von *Hebra* beschriebenen Form fast immer auf dieselbe Primäreffloreszenz (scharf umschriebener Fleck oder flache Papel) zurückgeführt werden können, diese Eigenschaften bei dem Syndrom weniger deutlich hervortreten. Auch weist die Hauteruption vielfach eine größere Ausbreitung auf, während die Farbe der Effloreszenzen und ihre Lokalisation meist weniger charakteristisch sind. Besonders die Tendenzen zur Konfiguration (annuläre, zirzinäre und gyrierte Herde) und das Entstehen der Iris- bzw. Kokardenform, die für den idiopathischen Typ so kennzeichnend sein können, fehlen oder sind nur unzureichend entwickelt.

Im besonderen weist das Erythema exsudativum multiforme-Syndrom, im Gegensatz zur idiopathischen Form keine oder nur

eine geringe Neigung zum Rezidivieren auf. Auch ist ein gleichzeitiges Auftreten der symptomatischen Form mit dem Erythema nodosum wiederholt beobachtet worden. Dies ist bei der idiopathischen Form nicht oder nur äußerst selten der Fall (*Ruiter*).

3. Ätiologie multiformer Erytheme

Die Ätiologie der multiformen Erytheme ist unbekannt. Es muß eine Polyätiologie angenommen werden. Eine Reihe von Möglichkeiten wird diskutiert.

Am stärksten wird die Virusätiologie vertreten (*Herpes simplex*, *Grippe*, *Variola*, *Mumps*).

Influenza, *Keuchhusten*, *Dermatitiden* und *Asthma bronchiale* werden als Vorkrankheiten erwähnt.

Zahlreiche Autoren berichten über Fälle mit *Tuberkulose*, mit *Tonsillitis* bzw. *Streptokokkennachweis* und erhöhtem *Antistreptolysintiter*. Auffallend ist, daß in der Zeit von 1945 bis 1952 etwa 30 Autoren über 140 Fälle mit *Pneumonieformen* als Vor- oder Begleitkrankheit bei multiformen Erythemen berichteten.

Auch *Röntgenbestrahlung*, *Sonnenbestrahlung* und zahlreiche *Medikamente* kommen als ätiologische Faktoren in Betracht. Eine direkte Übertragung der multiformen Erytheme wurde einwandfrei bisher nicht beobachtet (*Lausecker*).

Die symptomatische Form der multiformen Erytheme kann auftreten:

1. als *Arzneimittelausschlag*
(*Greither* 1954)
2. als *Mikrobid*
(*Greither* 1954)
3. als *Virusid*
(*Nasemann* 1961)

Es besteht also die Möglichkeit einer Reaktion (*Arzneimittelausschlag*) auf toxisch wirkende *Medikamente*.

Als ätiologische Faktoren für ein Arzneimittellexanthem vom Typ des Erythema exsudativum multiforme werden u. a. folgende Medikamente diskutiert:

Penicillin, Tetracycline, Chloramphenicol, Sulfonamide (Sulfathiazol, Sulfadiazin, Sulfadimidine, Sulfamerazin, Sulfamethoxydiazin), Chlorpropamide, Phenobarbital, Salicylate, Phenylbutazon, Thiouracil, Tridione, Phenolphthalein, Goldsalze, Succinimide und Digitalis.

4. Verschiedene Verlaufsformen multiformer Erytheme und die Stellung der Literatur zur Identität zwischen den einzelnen Formen

Klinisch-morphologisch sehen wir in der Gesamtheit der Erythema exsudativum multiforme-Erkrankungen Teil- bzw. Steigerungsformen der gleichen Krankheit, pathogenetisch-hyperergische Reaktionen, infektiös-allergischer Natur, die auf dem Boden einer Allergie des cutanen Gefäßapparates zustande kommen.

Bei gleichem pathogenetischen Krankheitsgeschehen bestimmt der Organismus je nach der allergischen Reaktionslage, Ausmaß, Lokalisation und Ablauf der Erscheinungen (*Bohnstedt*).

Für eine enge Zusammengehörigkeit der Krankheitsbilder, die zu den multiformen Erythemen gerechnet werden, spricht am ehesten das Vorkommen fließender Übergänge und das vorhandene allmähliche Crescendo der Symptome der milden Form Hebras bis zur schwersten Erkrankung des Lyell-Syndroms.

Von 42 beobachteten Fällen des Lyell-Syndroms verliefen 16 tödlich. Als mögliche Ursache der Krankheit wurden Medikamente, u. a. auch Sulfonamide aufgeführt (*Röckl und Spann*).

Aus der folgenden Tabelle 1 sind die Verhältnisse am besten ersichtlich (*Nasemann*). In Tabelle 2 gibt *Dorner* eine zusammenfassende Übersicht zur Stellung der Krankheiten der Erythema exsudativum multiforme-Gruppe in der Literatur.

Tabelle 1 (nach Nasemann)

Crescendo der Symptome bei den multiformen Erythemen

Name der Krankheit	E. e. m. Hebra	v. Kaposi erweitertes E. e. m.	Dermato- stomatitis Baader	Fiebing- Rendu Syndrom	Stevens- Johnson Syndrom	(„toxic epidermal necrolysis“ [Lyell]?)
Symptome	eventuell mäßig starkes Fieber	eventuell höheres Fieber	Hohes Fieber Cyanose Bronchitis Pneumonie	Hohes Fieber Erbrechen Pneumonie gelegentlich Encephalitis	Hohes Fieber Bronchitis Atypische Pneumonie Endokarditis	Hohes Fieber, Hirnödem, Encephalopathia hämorrhagica, Nephritis häufige Todesfälle
	Exanthem: Gesicht Hals Nacken Gliedermaßen	Exanthem: Gesicht Hals Nacken Gliedermaßen	Exanthem: Stamm Extremitäten Hand- und Fußsohlen	Exanthem: Extremitäten Genitalregion	Exanthem: Extremitäten Gesicht Nacken Gesäß Genitalregion	Exanthem: blasige Ablösung der Epidermis (ähnlich Verbrennung) bis zu 70%
	Exanthem: Mund Lippen Zahnfleisch Wangen Conjunctiven Cornea	Exanthem: Mund Lippen Zahnfleisch Wangen Conjunctiven Cornea	Exanthem: Conjunctiven Nase Lippen Cavum oris	Exanthem: (pluriorifizierend) Auge Nase, Mund Genitale, Anus	Exanthem: Conjunctiven Cornea Urethra Vagina Glans penis gelegentlich schwerste Verläufe mit tödlichem Ausgang	Exanthem: Conjunctiven Nase, Mund Magen Vagina After

Tabelle 2 (Dorner)

für die Identität von	Erythema exsudativum multiforme	Stevens-Johnson Syndrom	Erythema exsudativum multiforme	Erythema exsudativum multiforme Stevens-Johnson Syndrom Fiessinger-Rendu Syndrom Dermatostomatitis Baader
sprechen sich aus die Autoren	Kumer (1936)	Proppe (1948) Magni (1952) Tabernat (1953) Schreck (1954) Rabbiosi (1959)	Herminghaus (1954) Ardouin etc. (1957)	Anderson etc. (1949) Wechselberg (1954) Dresner (1949) Rodriguez (1954) Mortara (1949) Greither (1954, 56) Linneweh etc. (1950) Wolfman etc. (1956) Ashby etc. (1951) Jordan etc. (1957) Bösel (1951) Stempel (1959) Friedmann etc. (1953) Külz (1960)
für die Identität von	Erythema exsudativum multiforme Stevens- Johnson Syndrom	Stevens- Johnson Syndrom Fiessinger-Rendu Syndrom	Erythema exsudativum multiforme Stevens- Johnson Syndrom Fiessinger-Rendu Syndrom	Erythema exsudativum multiforme Stevens- Johnson Syndrom Dermatostomatitis Baader
sprechen sich aus die Autoren	Castello (1948) Connor (1958) Manganelli (1958)	Huber (1949) Pi (1952) Gate etc. (1954)	Bulcke etc. (1952) Bernard etc. (1956)	Cerutti (1953)

5. Entstehung von Arzneimittlexanthemen

Bei der Entstehung von Arzneimittel-Exanthemen sieht man immer wieder ganz charakteristische zeitliche Gesetzmäßigkeiten.

J. *Zelger* unterscheidet daher 3 Arten von Exanthemen:

1. Sofortreaktionen
2. Reaktionen des 9. Tages und
3. Spätreaktionen.

Sehr charakteristische Reaktionen des 9. Tages sieht man u. a. bei Sulfonamiden. Das Kriterium für diese Unterteilung ist die Expositionszeit, d. i. jenes zeitliche Intervall, welches zwischen der erstmaligen Verabreichung der Droge und der Eruption des Arzneimittel-Exanthems liegt.

Über Nebenwirkungen von Arzneimitteln berichtete *Weingärtner* folgendes:

Bei der Frage, wie und warum es zur Nebenwirkung von Arzneimitteln kommen kann, stehen wir einem komplexen Vorgang gegenüber. Eine sehr große Anzahl von Medikamenten kann allergisierend wirken (*Findeisen*). Dabei kommt es zu pathogenen Antigen-Antikörperreaktionen, die meist zellständig fixiert und humoral bedingt sind. Um zum Allergen zu werden, muß ein Stoff bestimmte Eigenschaften besitzen. So erweisen sich vor allem hochmolekulare Verbindungen mit spezifischen Strukturen als besonders antigen. Jedoch kommt es nicht selten selbst bei niedermolekularen Körpern, wie wir sie in den Chemotherapeutika vor uns haben, zu schweren allergischen Reaktionen. Dabei reagieren solche Stoffe entweder direkt mit Eiweiß oder sie werden als Haptene im Organismus in Verbindungen umgewandelt, die hochmolekulare Stoffe mit spezifischer Struktur darstellen und so als Vollantigen auftreten.

Nach *Dörr* wirkt das Allergen, also das die Sensibilisierung auslösende Antigen nicht unmittelbar zellschädigend, sondern bringt in bestimmten Zellen des lebenden Organismus die Bildung von streng spezifisch ausgerichteten Antikörpern hervor (*Ackroyd, Moeschlin*).

Das Zusammentreffen von Antikörpern und Antigenen setzt den Ablauf der typischen allergischen Reaktion in Gang. Je nach der Bildungsstätte der Antikörper, die einmal humoral, ein anderes Mal zellständig fixiert sind oder deren Bildung an beiden Stellen zusammen erfolgen kann, werden die verschiedensten Organe betroffen. Das pathologische Geschehen ist organspezifisch, und das entstehende Krankheitsbild hängt von dem betroffenen Organ ab.

Dabei muß man zwischen Sofort- und Spätreaktionen unterscheiden. In vielen Fällen wird die Haut mitbetroffen. Exantheme treten meist nach einer Latenzperiode von 7-14 Tagen auf, entstehen manchmal aber auch schon wenige Stunden nach Berührung mit dem Allergen.

Im übrigen kann auch ein längere Zeit gut vertragenes Arzneimittel plötzlich allergische Effekte nach sich ziehen.

Spezifisch wirkende Medikamente im Hinblick auf die morphologische Prägung des Exanthems gibt es allerdings nicht. Die verschiedensten Arzneimittel können zu sehr ähnlichen Reaktionen führen. Zu erwähnen sind vor allem Penicillin, Sulfonamide, besonders Depotsulfonamide.

Immer aber müssen außer dem Medikament einige Faktoren, unter denen konstitutionell-dispositionelle Momente von Bedeutung sind, zusammentreffen, um die allergische Reaktion auszulösen (Abb. 2).

1. Medikament

2. Erbliche Momente

3. Individuell-

dispositionelle

Momente



Alter

Kinder < Erwachsene



augenbl. Allgemeinzustand



Geschlecht

Frauen > Männer

4. Applikationsart

oral < parenteral < lokal < d. Aerosol

Abb. 2. Faktoren, die für die Allergie von Bedeutung sind.

Von vielen Medikamenten werden toxische Schäden beobachtet. Diese können durch das Mittel selbst bedingt sein, können aber auch bei ungenügender Reinigung durch Begleitprodukte entstehen.

Ähnliche Beobachtungen konnte man zu Beginn der Sulfonamidära machen. Hier traten zahlreiche toxische Nebenwirkungen auf. In manchen Fällen führen chemische Umsetzungen sonst relativ harmloser Medikamente zum Auftreten toxischer Symptome (Lichteinwirkung).

Einige Pharmaka werden erst im Organismus in wirksame Verbindungen umgewandelt, wobei ihre Toxizität ansteigen kann.

Abbauprodukte von Arzneimitteln können Nebenwirkungen herbeiführen.

Die Kombination mehrerer Arzneimittel erweist sich nicht selten als ungünstig, vor allem, wenn eines der Medikamente bestimmte Nebenwirkungen hervorruft, die durch das zweite noch verstärkt werden.

In vielen Fällen ist für die Nebenwirkung die Dosierung von Bedeutung.

Für die Entstehung von Nebenwirkungen besitzt die Applikationsart Bedeutung. Dieselben Präparate wirken je nachdem, wie sie dem Patienten verabfolgt werden, mehr oder minder allergisierend.

6. Nachweismethoden von Arzneimittelallergien

Lindemayr beschrieb in einem Referat folgende diagnostische Möglichkeiten für den Nachweis von Arzneimittelallergien:

1. Anamnese

2. Hauttest

a) Epicutantest

b) Intracutantest

c) Methode nach *Dameshek* und *Colmes*:

Intracutantestung mit Allergen-Eigenserum-Gemisch

d) Methode nach *Leftwich*:

Das Serum einer Versuchsperson, die mit dem allergenverdächtigen Medikament behandelt wird, wird am Patienten intracutan getestet.

3. Serologischer Nachweis in vivo:

a) *Prausnitz-Küstner'sche* Reaktion.

Spritzt man einem normalen Menschen intracutan etwas Serum eines Allergischen ein, so reagiert er 24 Stunden später bei intra- oder perkutaner Einbringung des betreffenden Antigens wie der Allergische (passive Allergieübertragung).

b) Die Übertragung der Überempfindlichkeit auf Versuchstiere.

4. Serologischer Nachweis in vitro.

5. Hämatologischer Nachweis.

6. und 7. Histologischer und chemischer Nachweis.

8. Expositions- und Karenzmethode.

9. Spezifische Desensibilisierung.

Als sicherste Methode des Nachweises gilt die Re-Exposition, die aber nur bei leichteren Fällen durchführbar ist. Technisch müßte etwa so vorgegangen werden, wie es u. a. von *Nasemann* und *Sandmann* (1963) beschrieben worden ist.

II. AUSLÖSUNG VON ARZNEIMITTELEXANTHEMEN VOM TYP DES ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME

1. durch die klassischen Sulfonamide

Greither berichtete, daß an der Spitze der möglicherweise ein Erythema exsudativum multiforme-artiges Exanthem provozierendes Arzneimittel (wie beim Erythema nodosum) das Sulfathiazol steht, wenn auch mit wesentlich geringerer Häufigkeit als beim Erythema nodosum. Über einschlägige Fälle berichteten *Gadrat* 1945, *Témime* 1946, *Buccellato* 1947, *Halonen* 1947, *Costello* und *Vandow* 1948.

Von 329 Kranken mit einem Arzneimittlexanthem hatten 15 = 4,8% Erscheinungen in Form eines Erythema exsudativum multiforme nach der Einnahme von Sulfathiazol.

Robert schrieb 1943, daß die Anwendung von Cibazol (Sulfathiazol), oral wie extern, bei einer schweren Quecksilbertoxikodermie nicht zur Heilung, sondern zu einer aufgepfropften Cibazoldermatitis führte. Auf Grund von klinischen Beobachtungen wurden 200 vorher nie mit Cibazol behandelte Patienten von *Robert* gegen Cibazol getestet. Vier Patienten wiesen eine deutliche Überempfindlichkeit auf. Seine Feststellungen zeigten, daß primäre epidermale Überempfindlichkeiten gegen Cibazol keineswegs selten sind.

Schaffer, *Leutz* und *Guire* hatten ihre Erfahrungen in der lokalen Cibazoltherapie in vier Punkten zusammengefaßt:

1. Sulfathiazol ist im Stande, in lokaler Applikation starke Reaktionen auf der Haut hervorzurufen.
2. Diese allergischen Reaktionen manifestieren sich als lokale Kontaktdermatitis mit oder ohne verstreute Eruptionen.
3. Allergische Reaktionen, die durch Sulfathiazol in lokaler Applikation herbeigeführt werden, können durch orale Gaben des gleichen Präparates zum Ausbruch gebracht werden. Die Dermatitis pfl egt am stärksten dort zu sein, wo Sulfathiazol örtlich angewandt wurde.

4. Es ist wahrscheinlich, daß Überempfindlichkeit gegen Eitererreger, besonders Staphylokokken, einen disponierenden Faktor bei derartigen Erkrankungen bildet.

Die von *Schaffer*, *Leutz* und *Guire* gemachten Mitteilungen konnten einige Jahre später auch von *Koch* und *Luttermann* bestätigt werden.

Lindemayr berichtete über Exantheme, die durch ein Sulfonamid ausgelöst wurden. Ein 54jähriger Patient erhielt 1946 zum erstenmal wegen Furunkulose 80 Tabletten Cibazol. Die Tabletten wurden gut vertragen. Im Frühjahr 1950 erhielt der Patient wegen eines fieberhaften Infekts erneut 12 Tabletten Cibazol. Darauf zeigten sich rote Flecken an der linken Hand, am Daumen und Penis. An beiden letzteren Stellen entwickelten sich später Blasen. Auf die Therapie mit Cibazolpuder trat eine Verschlechterung ein. Im Herbst 1950 erhielt der Patient wegen einer Erkältung 2 bis 3 Tage lang Sulfathiazol. Am 3. Tag trat das gleiche Krankheitsbild mit braun-violetten, scharf umschriebenen Flecken an den genannten Stellen auf. Die Abheilung erfolgte unter indifferenter Behandlung nach Absetzen des Sulfonamidpräparates.

Im September 1955 wurde eine 44jährige Patientin wegen eines Collumcarcinoms in die Klinik eingeliefert. Die Behandlung erfolgte mit Radiummoulage und Cibazolpuder. Nach 14tägiger Behandlung trat ein Erythema nodosum bzw. ein Erythema exsudativum multiforme hauptsächlich an den Extremitäten und im Gesicht auf. Der Epikutantest war negativ. Die Komplementbindungsreaktion auf Cibazolpuder war mit 1:20 fraglich positiv. Der histologische Befund bestätigte die klinische Diagnose. Ein Expositionstest mit Cibazol per os fiel positiv aus. Die Erkrankung klang nach Vermeidung von Cibazol und unter Antihistaminpräparaten ab.

Eine 40jährige Patientin wurde 1955 wegen Neoplasma colli uteri am 18. 10. 1955 in die Frauenklinik eingeliefert. Am 20. 10. war der Beginn einer Bestrahlungstherapie mit Radiummoulage, anschließend erfolgte die Nachbehandlung durch Einstäuben von Cibazolpuder jeden 2. Tag. Am 12. 11., also 20 Tage nach Beginn der Cibazolbehandlung, traten über Nacht starke Schwellungen im Gesicht sowie entzündliche Herde an beiden Extremitäten auf.

Es bestand also das Krankheitsbild des Erythema nodosum, kombiniert mit Erythema exsudativum multiforme nach intravaginaler Applikation von Sulfathiazolpuder. Die Patientin hatte das Präparat vorher nicht erhalten, ein Expositionstest führte zur Verstärkung der Hautveränderungen.

Bei der Patientin handelte es sich um den 10. an der gleichen Klinik beobachteten Fall dieses Krankheitsbildes, und zwar bei Patienten mit völlig identischer Anamnese. Es scheint sich hier also um ein Krankheitsbild zu handeln, bei dem auf Grund starken Gewebszerfalls durch die Radiumbestrahlung eine besonders erhöhte Disposition zum Auftreten allergischer Reaktionen gegeben ist. Es ist weiterhin auffällig, daß diese allergische Reaktion immer unter demselben klinischen Bild abläuft. Das ist für das Cibazol schon seit langem bekannt.

Dermatiden nach lokaler Sulfonamidanwendung (besonders nach der Applikation von Cibazolpuder und Marfanilpuder) wurden von vielen Autoren beobachtet, doch die Kontakt-Sensibilisierung ist hier nicht Gegenstand der Erörterung.

Zu erwähnen sei nur, daß, zum Beispiel, die Autoren *Koch* und *Luttermann* häufig nach einer Sensibilisierung durch externe Sulfonamidanwendung eine Empfindlichkeit gegen innerlich angewandte Sulfonamidpräparate feststellen konnten. Die chemische Konstitution des zur Fernauslösung bestimmten Sulfonamids schien dabei keine Rolle zu spielen. Bei einem Patienten, der ein halbes Jahr vorher durch äußerliche Anwendung eines Sulfonamids sensibilisiert worden war, konnte nach der Einnahme von 2 Tabletten Supronal=Dema (Kombination von Methyldebenal und Marbadal) ein fixes Arzneimittelexanthem beobachtet werden, das innerhalb von 2 Stunden aufgetreten war.

Helbig hatte die an der Hamburger Universitätskinderklinik in den Jahren 1944 bis 1946 mit Sulfonamiden behandelten Fälle an Hand des Krankenblattmaterials statistisch untersucht. Dabei wurde insbesondere auf die aufgetretenen toxischen Nebenwirkungen eingegangen. Durchgesehen wurden alle Krankenblätter vom 1. Januar

1944 bis zum 30. November 1946, insgesamt etwa 10 000. Mit Sulfonamiden wurden 1948 Patienten, also jeder 5. behandelt. Verwertbar waren 1573 Fälle. Verwandt wurden

Pyrimal (Sulfadiazin)	in 642,
Debenal (Sulfapyrimidin)	in 240,
Debenal M (Sulfamethylpyrimidin-Sulfamerazin)	in 200,
Sulfathiazol	in 200,
Globucid (Sulfaethylthiodiazol)	
Resulfon (Sulfaguanidin)	
Euvernil (N-Sulfanilylcarbamid)	in je 80 Fällen
Albucid (p-Aminobenzolsulfon- acethylamid-Sulfacetamid)	

Vereinzelt wurden

Eubasin (2-Sulfanilamidopyridin) und
Prontosil (4-Sulfonamido-2',4'-diaminoazobenzol)
verordnet.

Toxische Nebenwirkungen wurden bei den verwertbaren 1573 Fällen 236 mal festgestellt. Davon zeigten sich 20 mal Erscheinungen von Seiten der Haut in Form von Exanthemen.

Aus der Groninger Universitätsklinik für innere Krankheiten veröffentlichten *De Jong* und *Orie* eine Anzahl von Fällen von Erythema exsudativum multiforme. Nur einmal mußte die Ursache in der Anwendung von Cibazol gesucht werden.

Farragota gab als Ursachen von 14 fixen Arzneimittlexanthemen

10 mal Veronal,
1 mal Antipyrin,
1 mal Pyramidon,
1 mal Aspirin
und 1 mal Sulfathiazol

an.

Leifer sah ein fixes Erythem der Schleimhaut an der Zunge, am Gaumen, an den Lippen, sowie an der Haut des Penis nach Sulfathiazol.

Hegglin berichtete über Exantheme von masern- oder scharlach-ähnlichem Charakter nach Sulfapyridin und über Exantheme mit Erythema nodosumähnlichem Charakter bei Sulfathiazol.

Bei einer 64jährigen Frau wurde das parallelgehende Auftreten eines scarlatiniformen Exanthems und einer Nierenschädigung beobachtet, und es wurde angenommen, daß beide Erscheinungen Folge der Sulfathiazolgabe waren.

Streitmann beschrieb in einem Artikel über Arzneimittelüberempfindlichkeit ein morbilliformes Exanthem bei einem Säugling, dessen Mutter Eleudron (Sulfathiazol) eingenommen hatte.

Sidi und *Casalis* sahen allergische ekzemähnliche Reaktionen der Mundschleimhaut durch Sulfonamide.

Bei Ekzemen durch Chemikalien der Paragruppe bestehen oft gekreuzte Empfindlichkeiten. So machten *Sidi* und *Dobkewitch* darauf aufmerksam, daß bei Sulfanilamidexzemen oft eine Empfindlichkeit gegen Paraphenylendiamin besteht und bei Patienten mit Paraphenylendiamindermatitis positive Proben mit Procain und Sulfonamiden gefunden werden.

Burckhardt berichtete, daß bei der Behandlung von über 2000 Patienten mit Sulfonamidsalben in 5 Fällen ein Arzneimittelexanthem auftrat, das auf die belichteten Stellen beschränkt war. Die gewöhnlichen Kontaktproben waren negativ. Nur durch die Belichtung der mit Sulfanilamid imbibierten Hautstellen (belichtete Läppchenprobe) konnte eine ekzematöse Reaktion erzielt werden.

Bis vor kurzem wurden photoallergische Exantheme durch Sulfanilamid nur nach interner Gabe dieses Mittels beobachtet. Aus neueren Mitteilungen von *Peterkin* (1945) ging jedoch hervor, daß solche photoallergische Phänomene auch nach lokaler Sulfaniltherapie entstehen können.

Auch von *Erstein* und *Burckhardt* wurden solche Beobachtungen gemacht. Die Exantheme entstehen nur dann, wenn das in der Haut vorhandene Sulfanilamid Licht absorbiert und das betreffende Individuum gegen diese Kombination „Licht-Sulfanilamid“ sensibilisiert wurde.

Dostrowski beschrieb ein Arzneimittelexanthem vom Typ des Erythema exudativum multiforme nach Sulfanilamid. Durch kleine Dosen konnte eine Desensibilisierung erreicht werden.

Heggin und *Moeschlin* zählten bei 150 mit Diazil (2-Sulfanilamido)-4-6-dimethylpyrimidin) behandelten Patienten 6 Fälle mit rubeoliformen und scarlatiniformen Exanthenen, welche besonders an den Streckseiten und am Stamm, am 9. und am 10. Behandlungstag auftraten und nach 2 Tagen abblaßten.

Ein Rezidiv trat bei erneuter Gabe des Medikamentes auf.

Bisiani beschrieb den Fall eines 4-5-jährigen Kindes, das wegen Fieber mit 1,5 g Sulfadiazin (=Sulfapyrimidin) behandelt wurde. Die Affektion von Haut und Schleimhäuten, die nach 2 Tagen auftrat, entsprach dem Syndrom von *Stevens-Johnson*. Hypothetisch wurden Infektionen, Allergien (z. B. auf Tridione, besonders aber auf Sulfonamide, vorwiegend solche mit Depot-Wirkung) ätiologisch diskutiert.

Arnoldbaum und *Aranson* sowie *Nellen* und *Lang* beobachteten ein Erythema exudativum multiforme nach Sulfadiazin.

Einen tödlichen Ausgang dieser Erkrankung nach der Gabe von Sulfadiazin sahen *Ross* und *Doolan*.

Freemann berichtete über ein fixes Arzneimittelexanthem nach Sulfadiazin.

Degos beschrieb eine außergewöhnliche „Leucémie lymphomonocytaire suraiguë forme bulleuse et clivage épidermique généralisé.“

In dem Referat „Toxic epidermal necrolysis (Lyell)“ von *Soltermann* ging hervor, daß das von *Degos* gezeigte Krankheitsbild mit der „Toxic epidermal necrolysis“ wie *Lyell* sie beschrieben hatte, identisch

war. *Degos* war überzeugt, daß es sich in diesem hochakuten Krankheitsfall um eine Sulfonamid-Intoxikation handelte. Die Patientin nahm nämlich einige Tage vor der tödlich verlaufenen Erkrankung einige Tabletten Irgafen (N 1-3,4-Dimethylbenzolderivat des Sulfonamids) ein.

In der Diskussion zu dem obengenannten Referat von *Soltermann* berichtete *Francis A. Elis* von einem identischen Fall, und zwar nach Einnahme von Diamox (2-Acethylamino-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid).

Bei einem Patienten von *Strauss* (1948) trat ein schweres Erythema exsudativum multiforme mit blasigem Hautausschlag, Stomatitis, mit Genitalbefall und eitrigen Keratoconjunctivitis nach Gabe von 2 g Sulfonamid auf. Nach Gesundung wurde die Sulfonamidüberempfindlichkeit mittels passivem Übertragungsversuch subcutane Serungabe von 0,05 cm³ von einem anderen mit Sulfonamid behandelten Patienten geprüft. Nach 2 Tagen erfolgte ein Rückfall unter den gleichen Erscheinungen. Nach erneuter Wiederherstellung gab man 0,4 g Sulfonamid oral und sah 2 Tage später einen dritten typischen blasigen Ausschlag von Erythema exsudativum multiforme mit Ophthalmie und Stomatitis.

Lohmeyer berichtete, daß bei der klinischen Prüfung an 168 Patienten, die mit Sulfonamiden behandelt wurden, nur bei 4 Patienten ein flüchtiges Arzneimittlexanthem beobachtet wurde, das jedoch ohne klinische Behandlung wieder abklang.

Gaul beobachtete ein maculöses Erythem mit Juckreiz, das zwischen 6-8 Stunden nach oraler Sulfonamid-Gabe auftrat.

Philpott beschrieb 3 Fälle von multiforme-artigen Arzneimittel-exanthemen mit Schleimhautbeteiligung nach der Anwendung von Sulfonamiden.

Dresner (1947) dachte an eine Streptokokkeninfektion als fragliches Allergen, obgleich der Krankheitsausbruch seines Falles durch Sulfonamide provoziert worden war (*Doxiadis* und *McLean* 1948).

Löfgren und *Wahlgren* beschrieben das histologische Bild des Erythema nodosum anhand von 64 Fällen, wobei in der Ätiologie 12 mal Sulfapräparate angegeben waren.

Von *Padmavati* wurde ein klinischer Bericht über ein 12jähriges Mädchen gegeben, das an einem osteogenen Sarkom des Beckens erkrankt war und bei dem durch Sulfonamid- und Penicillinbehandlung ein Erythema exsudativum multiforme, von der Art eines Stevens-Johnson-Syndroms auftrat. Die Rolle der Sulfonamide und der Penicilline wurden als ursächliche Momente für das interkurrente Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms diskutiert.

Van Vonno und *Raalte* beobachteten bei einer 21jährigen Patientin eine hochfieberhafte, schwere, maculöse Form eines Erythema exsudativum multiforme, mit bedrohlichen Allgemeinerscheinungen, verursacht durch eine Sulfonamidbehandlung.

2. durch die Langzeit- oder Depot-Sulfonamide

Vier australische Kinderärzte, *Beveridge*, *Harris*, *Wise*, *Stevens* (Department of Pediatrics Prince Henry Hospital and Prince of Wales Hospital Randwick N. S. W.) berichteten von 10 Kindern, die an einem Stevens-Johnson-Syndrom erkrankten nach der Anwendung eines Langzeitsulfonamids. Wir erfuhren, daß 4 Kinder an den Folgen der Krankheit gestorben waren und ein Kind nach der Therapie mit einem Sulfonamid mit Depotwirkung schwer krank geworden war.

Weiterhin erfuhren wir über 3 Patienten, die im Februar 1962 ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Alle Patienten hatten Sulfamethoxypyridazine erhalten. 1 Patient starb, einer überlebte mit einer Querschnittslähmung, und einer wurde gesund.

Im Juli 1962 wurde ein 4. Patient eingeliefert, nachdem er Sulfamethoxypyridazine erhalten hatte, und dieser Patient kam ad exitum. Im Oktober 1963, im Juni 1964 und im Juli 1964 wurden 3 Patienten eingeliefert. Sie hatten alle Sulfamethoxypyridazine

erhalten, kurz bevor sich das Stevens-Johnson-Syndrom entwickelt hatte. Ein Patient kam ad exitum.

Aus einer Arbeit von *Claxton* ist zu entnehmen, daß in Australien im Verlauf von 18 Jahren 31 Fälle eines Stevens-Johnson-Syndroms beobachtet worden waren, die im folgenden kurz zusammengefaßt sind.

Fall 1:

Ein 7jähriger Junge nahm einen Monat lang Sulfamethoxypyridazine (eine 0,5 g Tablette/die), das ihm als Therapie für Husten verschrieben worden war. Der Junge mußte ins Krankenhaus eingeliefert werden, da sich eine Konjunktivitis und ein erythematöser Hautausschlag entwickelt hatten.

Fall 2:

Ein 5jähriger Junge nahm 10 Tage lang Sulfamethoxypyridazine (eine 0,5 g Tablette/die) gegen Husten. 2 Tage nach der Einlieferung ins Krankenhaus entwickelte sich ein erythematöser Hautausschlag.

Fall 3:

Ein 5jähriger Junge wurde 2 Wochen lang wegen Tonsillitis behandelt, als sich das Stevens-Johnson-Syndrom zeigte. Zuerst hatte der Junge 3 Tage lang Tetracycline, dann Sulfamethoxypyridazine verordnet bekommen (eine 0,5 g Tablette im Tag, anschließend 11 Tage lang eine 0,25 g Tablette/die). Zu diesem Zeitpunkt entwickelte sich ein generalisierter maculöser Hautausschlag.

Von *Mok* wurde ein Fall von Stevens-Johnson-Syndrom beschrieben, wo der Patient gleichzeitig ein Langzeitsulfonamid, Durenat (SMD = Sulfamethyldiazin = 2-Sulfanilamido 5-methylpyrimidin) und Akromycin erhalten hatte. Dem Exanthem war eine Erkrankung der oberen Luftwege vorausgegangen. Ein Beweis für die Rolle des Durenats am Krankheitsgeschehen wurde vom Autor nicht gebracht.

Mok und andere berichteten 1964, daß Sulfamethoxypyridazine als auslösender Faktor für das Stevens-Johnson-Syndrom von Wichtigkeit sei. In vielen Fällen wurde jedoch mehr als nur ein Arzneimittel gegeben.

Fallbericht:

Eine 25jährige Patientin nahm am 27. September 1963 wegen einer Halsentzündung ein Langzeitsulfonamid und Tetracycline (12 Tabletten Sulfamethoxypyridazine, eine Tablette im Tag und 16 Kapseln -250mg-Tetracycline, eine Kapsel innerhalb von 6 Stunden), als sich das Krankheitsbild des typischen Stevens-Johnson-Syndroms einstellte. Am 12. Oktober 1963 entwickelte sich der Hautausschlag, und die Patientin mußte ins Krankenhaus eingeliefert werden.

Yaffee berichtete über eine Beobachtung eines Stevens-Johnson-Syndroms nach der Anwendung von Sulfamethoxypyridazine.

Bei einer 46jährigen Frau traten 9 Tage nach postoperativer Verabreichung von Sulfamethoxypyridazine zur Infektionsprophylaxe die klassischen Symptome des Stevens-Johnson-Syndroms auf (Erythema exsudativum multiforme mit Fieber und Schleimhautveränderungen).

Stewart und andere berichteten 1960 von der Untersuchung von 683 Patienten, die 500 bis 1500 mg Sulfamethoxypyridazine täglich erhielten von 1 bis 17 Wochen lang. 25 ($=3,6\%$) zeigten ungünstige Reaktionen, in 22 Fällen ($3,2\%$) zeigten sich Hautreaktionen vom Typ eines Erythema exsudativum multiforme.

Lindsay und andere berichteten 1958 von 58 Patienten, die aus urologischen Gründen mit Sulfamethoxypyridazine behandelt wurden.

2 ($6,6\%$) von 30 Patienten erhielten eine 0,5 g Tablette/die, 11 (20%) von 55 Patienten nahmen eine 1,0 g Tablette/die mehrere Wochen lang. Auf die Einnahme der Medikamente zeigten sich in allen Fällen Hautreaktionen von erythemato-maculo-papulösem Charakter. In einem Fall zeigte sich das Stevens-Johnson-Syndrom.

Gardner beschrieb 1959 drei Fälle eines Stevens-Johnson-Syndroms nach einer Sulfamethoxypyridazinbehandlung.

Hitzenberger und *Spitzzy* hatten bei 42 mit Durenat behandelten Patienten 3 mal Nebenwirkungen nicht ernster Natur beobachtet, darunter zwei allergische Hautexantheme, die nach Absetzen des Mittels rasch abklangen.

Lohmeyer und *Gothe* überprüften die Krankengeschichten von 168 Patientinnen, die wegen Erkrankungen im Bereich des Genital- und Harnwegsystems mit Durenat behandelt worden waren. Es wurde lediglich bei 4 Patientinnen ein flüchtiges Arzneimittelexanthem beobachtet, das jedoch ohne klinische Behandlung wieder abklang.

Von *Cohlan* wurde über 5 Fälle berichtet, bei denen es nach der Anwendung von Durenat zur Auslösung eines Erythema exsudativum multiforme gekommen war.

Auf Anfrage bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Göttingen), Ausschuß der Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der Westdeutschen Ärztekammern), Sitz Köln, wurde mir am 4. 11. 65 folgende Mitteilung über die Auslösung eines Erythema exsudativum multiforme durch Sulfonamide oder Langzeitsulfonamide gemacht:

„Bei uns liegen lediglich 2 Meldungen vor, nach denen es auf die Verabreichung von Sulfonamiden hin zu einem Erythema exsudativum multiforme gekommen ist. In dem ersten Fall handelt es sich um eine 31jährige Patientin, die wegen eines Harnwegsinfektes Durenat (die Dosierung konnte nicht ermittelt werden) erhalten hatte. Im Anschluß an diese Behandlung trat ein Erythema exsudativum multiforme gravis mit Stomatitis und Vulvitis auf. Die Hautveränderungen traten etwa 5 Tage nach Beginn der Durenat-Anwendung auf. Eine frühere Einnahme des Medikamentes war nicht bekannt. Anamnestische Anhaltspunkte für Hauterkrankungen oder andere Erkrankungen lagen nicht vor. Es war eine Krankenhauseinweisung erforderlich sowie eine Behandlung mit Antibiotica und Corticoiden. Die Abheilung erfolgte nach 6 Wochen.

Im 2. Fall erhielt ein 6jähriger Junge Dosulfin (dieses Präparat gehört zu den Sulfonamid-Additionspräparaten, d. h. daß die Sulfonamid-anteile einen gleichen Wirkungsmechanismus besitzen. Zusammensetzung: Gleiche Teile N¹-(4-Isopropoxybenzoyl) p-aminobenzolsulfonamid und 4-Methylpyrimidyl-(2)-p-aminobenzolsulfonamid), 3×6 ml pro die 4 Tage lang. Die ersten Erscheinungen von seiten der Haut zeigten sich am Abend nach der ersten Einnahme. Am 4. Tag bildete sich ein generalisiertes Erythema exsudativum multiforme-ähnliches Exanthem aus, das sich nach 1-2 Tage bullös veränderte. Es kam zu Temperaturen um 40° C. Der bedrohliche Zustand dauerte etwa 4 Wochen. Nach der Abheilung blieben für einige Zeit helle, pigmentarme Flecken mit hyperpigmentiertem Saum zurück. Eine allergische Diathese war nicht eruierbar.“

III. DISKUSSION

1. Stellungnahme zu II./1.)

Die erworbene Unverträglichkeit den Sulfonamiden gegenüber ist — relativ gesehen — selten, und eine zunehmende Sensibilisierung kommt im Gegensatz zu Antibiotica-behandelten Kranken nach *Walter* und *Heilmeyer* praktisch so gut wie nie vor. Man schätzt heute den Prozentsatz von Fällen mit „Nebenerscheinungen“ auch leichter Art, also denen einer sog. „Sulfonamid-Krankheit“ auf höchstens 1% (*Walter* und *Heilmeyer*).

Aus nachfolgender Tabelle (*Lindmayr*) ist zu entnehmen, daß multi-forme Erytheme, verglichen mit anderen Hautveränderungen, relativ selten durch Medikamente verursacht wurden.

	Gesamtzahl	Medikament als Ursache festgestellt	Nicht durch Medikamente bedingt
Scarlatiniformes Exanthem	33	26	7
Morbilliformes Exanthem	13	11	2
Großmaculöse Exantheme	24	22	2
Maculo-urticarielle, papulöse, vesiculöse, bullöse Exantheme	27	21	6
Fixe Exantheme	14	12	2
Multiforme-ähnliche Exantheme	68	13	55

Aus der Praxis wurde in 2-5% der Fälle von Arzneimittalexan-
themen eine Überempfindlichkeit auf Sulfonamidsalben gemeldet
und besonders nach mehr als 5tägiger Behandlung. Zur Klärung
wurden Läppchenproben

1. mit einer 5%igen Sulfadiazinsalbe
(ph 7-7,5)
2. mit einer 5%igen Sulfathiazolsalbe
(ph 7-7,5)
3. mit einer Sulfadiazinsalbe
(ph 8,1) in Form des Natriumsalzes

durchgeführt. Die Größe der Testfläche war 0,6 cm², die Dauer der
Applikation betrug 48 Stunden.

Die Kontrolle wurde nach 2 und 3 Tagen durchgeführt. Eine
Wiederholung der Läppchenprobe wurde nach 10-12 Tagen gemacht.
Bei 1. ergab sich eine Sensibilisierung in 2,3%
bei 2. in 0,49% und
bei 3. in keinem Fall.

Wenn von anderen Autoren und besonders aus der Praxis ein
höherer Prozentsatz gemeldet wird, ist an eine längere Behand-
lungszeit, eine größere Behandlungsfläche und eine schon beste-
hende Irritation der Haut zu denken. Bei der häufigen Anwendung
der Sulfonamidsalben kann von einer frequenten Überempfindlichkeit
keine Rede sein. Zu große Behandlungsflächen und eine mehr als
5tägige Behandlungszeit sollten allerdings vermieden werden.

Von Short sind 5 Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom beschrieben
worden, darunter mehrere, in denen keine Sulfonamide gegeben
wurden, und ein Fall, bei dem der Patient sowohl Sulfonamide als
auch Penicillin erhalten hatte.

Von Short wurde ausdrücklich auf die große Schwierigkeit des
Nachweises einer Arzneimittelallergie aufmerksam gemacht. Short
bezeichnete die Ursachen des Stevens-Johnson-Syndroms als unbe-
kannt und empfiehlt größte Vorsicht bei der hypothetischen

Annahme einer Arzneimittelallergie in der Pathogenese des Stevens-Johnson-Syndroms. Infektionskrankheiten, deretwegen Antibiotica und Sulfonamide gegeben worden sind, könnten viel eher die Ursache des Syndroms sein.

Soltermann schrieb über die mögliche Auslösung eines Arzneimittel-exanthems durch Sulfonamide in einem Referat:

„Das verdächtige Medikament wurde meist nicht zum ersten Male eingenommen, sondern öfter gebraucht oder schon längere Zeit angewandt. Man muß darum eher eine vorangegangene Sensibilisierung, einen hochallergischen Prozeß annehmen und weniger eine Toxikodermie im Sinne einer Intoxikation oder Arzneimittelvergiftung.“

Baur sah im Sulfathiazol eine „reaktionskinetische“ Eigenschaft, die die biotrope Wirksamkeit von Infektkonstellationen steigert. Das Infektgeschehen ist ein Reaktionsfaktor erster, das Sulfathiazol ein solcher zweiter Ordnung.

Das gleiche meinte *Brieger* 1947, der im Sulfathiazol beim Vorliegen einer Infektionskrankheit einen „cutanen Realisationsfaktor“ für die infektbedingte Allergie erblickte. *Brieger* schrieb vor allem dem Sulfathiazolring, möglicherweise dem S-Atom, die auslösende Rolle zu und erinnerte daran, daß Schwefel an sich einen Organismus instand setzen kann, erneut auf einen Arzneimittelreiz zu reagieren.

2. Stellungnahme zu II./2.)

Im Prospekt der Firma Bayer über das Durenat wird unter der Überschrift „Kontraindikation“ darauf hingewiesen, daß als Ausdruck einer Überempfindlichkeit bei Verabreichung von Durenat in seltenen Fällen die nach Sulfonamidgaben gelegentlich beobachteten Hauterscheinungen (vorwiegend in Form flüchtiger urticarieller Exantheme) auftreten können. Bei bekannter Sulfonamidallergie ist eine Durenat-Applikation selbstverständlich kontraindiziert. Die Nebenerscheinungsquote nach Durenat-Verordnung beträgt nach Angaben des Herstellers weniger als 0,01%.

Die Bayer-Werke berichteten im Zusammenhang mit den in Australien aufgetretenen Fällen von der Art des Stevens-Johnson-Syndroms: „Aus keinem der anderen zahlreichen Länder, in denen das Sulfamethoxydiazin seit mehreren Jahren in größerem Umfang therapeutisch verwendet wurde, sind uns jemals Berichte über eine mögliche Verursachung des Stevens-Johnson-Syndroms durch unser Präparat Durenat zugegangen.“

Nasemann schrieb über die mögliche Auslösung eines multiformen Erythems durch Sulfonamide folgendes:

„Die Ätiologie des Stevens-Johnson-Syndroms ist unbekannt. Es ist durchaus möglich, daß einige Erkrankungen unter dem Bild eines Stevens-Johnson-Syndroms durch Arzneimittelunverträglichkeit entstehen können, d. h. also, daß toxische Exantheme vom Gepräge des Stevens-Johnson-Syndroms vorliegen. Der Beweis hierfür müßte am besten durch eine Re-Exposition erbracht werden, was naturgemäß nur bei leichter verlaufenden Fällen vertretbar wäre. Ein solcher Beweis steht noch aus.

Wir selbst haben an Hand eines im November 1952 beobachteten, schwer verlaufenden Falles von Stevens-Johnson-Syndrom eingehende Untersuchungen über die Ätiologie und den klinischen Verlauf der Krankheit durchgeführt (*Jordan, Burckhardt, Nasemann*). Es handelte sich um einen 22jährigen Mann, der zunächst mit trockenem Husten, Fieber, rheumatischen Schmerzen in der rechten Schulter, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Erbrechen und Schluckschmerzen erkrankte und bei dem sich erst dann ein Exanthem entwickelte. Im Hinblick auf die Reihenfolge der Symptome ist es durchaus möglich, daß zunächst Medikamente, wie Sulfonamide, Salicylate, Pyramidon-Derivate und Antibiotica gegeben werden, die man dann später dem Exanthem zur Last legt. Unser Patient erhielt damals Penicillin und Salicylate ohne jeden therapeutischen Nutzen, aber auch ohne jede pathogenetische Bedeutung für die Krankheit selbst. Es lag sicher keine Arzneimittelallergie vor.

Bei weiteren Beobachtungen, vorwiegend bei jungen Männern und Kindern, aber auch bei einer älteren Frau, die fast Erscheinungen

im Sinne einer toxischen epidermalen Nekrolyse (Lyell und Milles) aufwies, konnte festgestellt werden, daß die Patienten keine Langzeitsulfonamide erhielten.

Bis heute steht der Beweis, daß es sich beim Stevens-Johnson-Syndrom um ein toxisches Arzneimittelexanthem handelt, noch aus. Die Krankheit ist recht selten, hingegen darf die Anwendung der Langzeitsulfonamide, z. B. des Durenats (SMD) als häufig bezeichnet werden. Eine statistische Evidenz zwischen Anwendung der Langzeit-Sulfonamide und dem Auftreten von Stevens-Johnson-Syndrom läßt sich weder in Europa noch in Australien — soweit die Literatur solche Erhebungen zuläßt — feststellen. Eine Auslösung durch Sulfonamide erscheint somit fraglich. Ein Beweis für die ursächliche Rolle von Sulfonamiden oder Langzeitsulfonamiden konnte bisher nicht erbracht werden. Aus der Literatur läßt sich bis heute keine Angabe entnehmen, die uns eine Stellungnahme zu der Frage erlaubt, ob Langzeitsulfonamide überhaupt in signifikanter Weise in der Vorgeschichte von Stevens-Johnson-Syndrom-Fällen registriert werden können. Ein Vergleich zu den klassischen Sulfonamiden ist schon daher nicht möglich, weil auch für letztere der Beweis für eine ursächliche Beteiligung am Stevens-Johnson-Syndrom nicht erbracht werden konnte.“

Aus einem Gutachten von Prof. Dr. Dr. Kimmig vom 1. 12. 1964 erfuhren wir über die Frage der Auslösung des Stevens-Johnson-Syndroms durch Sulfamethoxydiazin bzw. durch die sogenannten „Langzeit-Sulfonamide“ folgende Beobachtungen:

„In unserem eigenen Krankengut im Laufe der letzten 10 Jahre — das Krankengut umfaßt etwa 250 000 Patienten — konnten wir nur dreimal das Stevens-Johnson-Syndrom beobachten. In allen 3 Fällen konnten allergische Reaktionen nach Medikamenten mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Nach den sogenannten „Langzeit“-Sulfonamiden, insbesondere nach Sulfamethoxydiazin, wurde in dem angesprochenen Zeitraum weder ein Erythema exsudativum multiforme noch ein Stevens-Johnson-Syndrom festgestellt.

Das Durenat wird bei uns seit 4 Jahren in großem Umfang angewandt. Nach diesem Präparat haben wir bisher in unserem Kran-

kengut weder allergische Exantheme noch ein Stevens-Johnson-Syndrom beobachten können. Sollte es sich bei den Beobachtungen in Australien wirklich um das Stevens-Johnson-Syndrom handeln, dann wäre es auf Grund unserer Beobachtungen in Deutschland völlig unverständlich, daß dieses Syndrom durch Durenat ausgelöst worden ist. Ich halte es jedoch nicht für ausgeschlossen, vor allem auf Grund der Häufigkeit und der Bevorzugung des Kindesalters, daß es sich bei den Beobachtungen auch um ein Erythema infectiosum variabile handeln könnte.“

Die Berichte aus Australien zeigten, daß in erster Linie Kinder an Erythema exsudativum multiforme erkrankt waren. Wie aus den Ausführungen dieser Arbeit ersichtlich ist, wurden die Sulfonamide hierfür als Ursache angegeben. Die Erkrankung nahm in diesen Fällen meist einen schweren Verlauf.

Aurnhammer ließ durch ein Rundschreiben vom 30. 11. 65 an Kinderkliniken ermitteln, ob ähnliche Fälle auch in Deutschland beobachtet wurden. Das Ergebnis war folgendes:

In 20 Kinderkliniken erkrankten 398 Patienten innerhalb der letzten 10 Jahre an einem multiformen Erythem. Von diesen 398 Patienten wurden aber nur 6 Patienten vor der Erkrankung mit einem Sulfonamidpräparat behandelt. 3 von diesen Patienten erhielten

Kurzzeitsulfonamide: Aristamid (6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin) und Elkosin (6-Sulfanilamido-2,4 dimethylpyrimidin)

die übrigen 3 Patienten

Langzeitsulfonamide: Orisul (Sulfaphenylpyrazol)
 Durenat (Sulfamethyldiazin)
 Lederkyn (Sulfamethoxyypyridazin)

Ebenso dürfte folgende literarische Betrachtung gegen die Annahme sprechen, daß Sulfonamide multiforme Erytheme verursachen: Die Krankheit Erythema exsudativum multiforme wurde bereits 1866 von *Hebra* beschrieben, die Entdeckung des ersten wirksamen Sulfonamids durch *Domagk* fällt jedoch erst in das Jahr 1935. Von

da an wurde die Sulfonamid-Therapie sorgfältig ausgebaut und in Hunderten von experimentellen und klinischen Arbeiten bis in alle Einzelheiten erforscht. Die immer häufigere Verwendung von Sulfonamiden brachte jedoch kein vermehrtes Auftreten von multi-formen Erythemen mit sich. Eine epidemieartige Ausbreitung des Erythema exsudativum multiforme, wie sie von *Düring* 1896 beschrieben wird, konnte in der sog. Sulfonamidära noch nicht beobachtet werden.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Frage, ob multifforme Erytheme durch Sulfonamide, speziell Langzeitsulfonamide ausgelöst werden.

Anlaß dazu waren die zahlreichen Mitteilungen der letzten beiden Jahre im australischen Schrifttum, in denen über die Beobachtungen eines Zusammenhanges zwischen der Gabe von Langzeitsulfonamiden und dem Auftreten eines multiformes Erythems berichtet wurde.

Zunächst wird ein allgemeiner Überblick multiformer Erytheme gegeben. Dieser beginnt mit der Beschreibung des Erythema exsudativum multifforme (*Hebra*), also der idiopathischen Form der Erkrankung. Es folgt ein Vergleich der idiopathischen mit der symptomatischen Form multiformer Erytheme, wobei herausgestellt wird, daß die Krankheit vom idiopathischen Typ meist harmloser verläuft, als die vom symptomatischen Typ.

In der Darstellung der Ätiologie werden die am meisten diskutierten Ursachen angegeben und im besonderen die Medikamente genannt, die als ätiologische Faktoren eines Arzneimittelexanthems vom Typ des Erythema exsudativum multifforme in Frage kommen.

Die Zusammengehörigkeit der Krankheitsbilder, die zu den multiformen Erythemen gerechnet werden, wird in zwei Tabellen dargestellt. Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Verlaufsformen und Tabelle 2 stellt die Identität zwischen den einzelnen Formen heraus. Es folgt ein Bericht über die Entstehung von Arzneimittelexanthemen und am Schluß des Überblicks wird eine Aufzählung der möglichen Nachweismethoden von Arzneimittelexanthemen gegeben.

Zur Frage der Auslösung von Arzneimittelexanthemen vom Typ eines Erythema exsudativum multifforme durch Sulfonamide bzw. Langzeitsulfonamide wurde die uns zugängliche Weltliteratur seit dem Jahre 1943 überprüft. Es werden kurze Berichte von Autoren gebracht, die in den Sulfonamiden die Ursache für die Erkrankung eines multiformen Erythems sahen.

In der Diskussion erfolgt die Kritik einzelner Autoren an der Behauptung, daß Sulfonamidpräparate eine auslösende Rolle bei den schweren multiformen Erythemen vom Typ des Stevens-Johnson-Syndroms spielen. Bis heute steht der Beweis für eine solche Behauptung aus, und die eigentliche Ätiologie dieses Krankheitsbildes bleibt noch immer unbekannt.

Die Auslösung des Stevens-Johnson-Syndroms durch Sulfonamide bzw. Langzeitsulfonamide ist bisher reine Hypothese, auch, wenn einige klinische Beobachtungen in die Richtung solcher Zusammenhänge zu weisen scheinen. Exakte allergologische Beweise liegen in der Literatur bis heute nicht vor.

Von mehreren Autoren wurde darauf hingewiesen, daß das Krankheitsbild des Stevens-Johnson-Syndroms Beziehungen zu der sogenannten Epidermolysis acuta toxica (Lyell) aufweist. Die Mehrzahl der Autoren ist jedoch der Ansicht, daß die beiden Krankheitsbilder streng voneinander zu trennen sind. Hervorzuheben ist vor allem die Foudroyanz der Lyell'schen Erkrankung.

Über das Lyell-Syndrom gibt es bereits 50 Mitteilungen. Bei zahlreichen Fällen war in der Anamnese eine Einnahme von Medikamenten festzustellen. Am häufigsten wurden genannt: das Sulfamethoxypyridazin, an 2. Stelle folgen das Phenylbutazon und andere Pyrazolonderivate, ferner Hydantoinderivate, Penicillin und Phenolphthaleïn.

Daneben finden sich Angaben über zahlreiche andere Arzneimittel. Es ist bisher nicht gesichert, ob man in diesen Medikamenten die alleinige oder die Hauptursache der Krankheit zu suchen hat. In einer großen Anzahl der Fälle war die Vorgeschichte hinsichtlich von Arzneimitteln negativ.

Von den in der Literatur angegebenen Fällen einer „Epidermolysis acuta toxica“ verliefen 16 tödlich.

Aus der Arbeit von Röckl und Spann geht hervor, daß die immer noch nicht endgültig beantworteten Fragen nach Ätiologie und insbesondere nach dem Pathochemismus der Lyell'schen Erkrankung

zumindest vorläufig eine gewisse Einigung erfahren haben, da von fast allen Untersuchern bei der wahrscheinlich medikamentös bedingten Ursache ein entweder toxischer oder allergischer Reaktionsmechanismus diskutiert wird.

Beim Vergleich der Krankenberichte über das Lyell-Syndrom mit den australischen Berichten über das Stevens-Johnson-Syndrom konnte man keine Identität feststellen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Akroyd, J. F.:* Sensitivity reactions to drugs, a symposium Oxford p. 28 (1958)
- Anderson, J. A., V. Bolin, W. W. Sutow und W. Kitto:* Virus as possible etiologic agent of erythema multiforme exsudativum, bullous type. Arch. of Dermatol. 59, 251-262 (1949)
- Anderson, N. P.:* Erythema multiforme. Its relationship to Herpes simplex. Arch. of Dermatol. 51, 10 (1945)
- Appelbaum, E. und S. M. Aronson:* Ann. Int. Med. 31, 146 (1949), zit. nach Hautarzt 5, (1954)
- Ardouin, Pailheret und Catros:* L'ectodermose érosive pluri-orificielle de Fiessinger et Rendu. Bull. Soc. Ophthalm. France (1957) 633-637
- Ashby, D. W. und T. Lazar* Erythema exsudativum multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) Lancet 1951/I. 1091-1095
- Aurnhammer, W.:* Chefarzt der Kinderklinik „St. Elisabeth“ Neuburg/Donau: Rundschreiben vom 30. 11. 65 an deutsche Kinderkliniken
- Baader, E.:* Dermatostomatitis, Arch. Derm. Syph. (Berlin) 149, 261 (1925)
- Ballin, D.:* Fixed drug eruption due to sulfadiazine. Arch. of Dermatol. 67, 525-526 (1953)
- Baur, G.:* Schweiz. Z. Tbk. 6, 273 (1949), zit. nach Hautarzt 5, 4 (1954)
- Bazin:* Leçons théor. et clin. sur les affections gén. de la peau, rédigées et recueillies par le Dr. Baudot p. 129
- Berger:* Milit. surgeons 95, 4 aus Z. Haut- und Geschl.-Krankheiten 47, 83 (1944)
- Bernard, R., P. Vincent und C. Gerbier:* L'ectodermose érosive pluriorificielle de Rendu-Fiessinger ou „Syndrome de Stevens-Johnson“. La semaine des Hôp. Paris (1956) 605-612
- Beveridge, J., M. Harris, G. Wise und L. Stevens:* Longacting sulphonamides associated with Stevens-Johnson Syndrom. Lancet 12, 593 (1964)
- Biasini, G. C.:* Sindrome di Stevens-Johnson da sulfamidici (Div. Pediat., Osp. „M. Bufalini“, Cesena) Clin. Pediat. (Bologna) 44, 439-445 (1962)

- Bösel, B.:** Über die multiformen Erytheme und ihre ätiologische und pathogenetische Abgrenzung. *Z. f. Kinderheilk.* 70/2 163-176 (1951)
- Bohnstedt, R. M.:** Das Erythema exsudativum multiforme und verwandte Krankheitsbilder. *Z. Hautkrankh.* 14, 272-277 (1953)
- Brett, R. und F. Sprenger:** Über Formenkreis und Therapie multiformer Erytheme. *Derm. Wschr.* 126, 781-790 (1952)
- Brieger, H.:** Über die allergische Natur des durch S.-Thiazol erzeugten Erythema nodosum. *Arch. Kinderheilk.* 133, 161 (1947)
- Buccellato, G.:** II. Dermosifilogr. 22, 245 (1947), zit. nach *Hautarzt* 5, (1954)
- Bulcke, L. von den N. Begemann und Haverkamp:** Ectodermosis erosiva pluriorificialis. *Mschr. Kinder-geneesk* 20, 340-346 (1952)
- Burckhardt, W.:** Photoallergische Ekzeme durch Sulfonamidsalben. *Dermatologica* 96, 280-285 (1948)
- Burckhardt, W. und E. Fuchs:** Erfahrungen über die Behandlung von Pyodermien mit verschiedenen Sulfonamiden. *Dermat. Wschr.* 329 (1943)
- Cerutti, P.:** Le sindrome dermato-muco-oculari acute: considerazioni in merito ad alcuni casi. *Rass. Dermatol.* 6, 107-116 (1953), zit. nach *Zbl. Haut- und Geschlechts-krankheiten* 91, 332 (1955)
- Claxton, R. C.:** A review of 31 cases of Stevens-Johnson syndrome. *Med. Journ. of Austr.* 50, 963-967 (1963)
- Connor, F. M. O.:** Erythema multiforme exsudativum (Stevens-Johnson-Syndrome) *Arch. of Derm.* 77, 532-541 (1958)
- Costello, M. und J. E. Vandow:** *New York State J. of Med.* 48, 2481 (1948) zit. nach *Hautarzt* 5, (1954)
- Cohlan, S. Q.:** Erythema multiforme exsudativum associated with use of sulfamethoxypyridazine *J. Amer. med. Ass.* 173, 799-800 (1960)
- Domagk, G.:** Pathologische Anatomie und Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Thieme-Verlag 1947

- Degos:* zit. nach *Dermatologica* (Basel) 118, 265-278 (1959)
- Dörr, W.:* zit. nach *Dtsch. Gesundheitswesen* 16, 103 (1961)
- Dorner, P.:* Inaugural-Dissertation: „Zur Geschichte, Terminologie und Ätiologie der Aphotosen.“
- Dostrovski, A.:* Fixed erythema due to sulfanilamide with gradually lessening sensitivity. *Arch. of Derm.* 49, 418 (1944)
- Doxiadis und McLean:* *Arch. Dis. Childh.* 23, 273 (1948), zit. nach *Lancet* 257/Nr. 6588 1036-1038 (1949)
- Dresner, E.:* Erythema multiforme exsudativum (the Stevens-Johnson-Syndrom) *Lancet* 257/Nr. 6588 1036-1038 (1949)
- Düring von E.:* Beitrag zur Lehre von den polymorphen Erythemen *Arch. f. Derm.* 35, 211; 323; (1896)
- Elis, F. A.:* zit. nach *Dermatologica* (Basel) 118, 265-278 (1959)
- Epsstein, St.:* *Journal of Investigativ, Dermatology* 2, 43, (1939)
zit. nach *Dermatologica* (Basel) 118, 265-278 (1959)
- Farragota:* *Bull. Soc. franç. de derm.* (1951). 234 zit. nach *Dermatologica* (Basel) 104, 116 (1952)
- Fiessinger, N.*
und R. Rendu: *Paris méd.* 28, 54 (1917)
- Findeisen, D. G. R.:* Nil Nocere! Allergische Arzneimittelschädigung. *Münch. med. Wschr.* 102, 1066 (1960)
Dtsch. Gesundheitswesen 15, 2219 und 2248 (1960)
- Freemann:* Fixed eruption from sulfadiazine or sulfamerazine. *Arch. of. Derm.* 50, 45 (1944)
- Friedmann, E.*
und G. Pathe: Le syndrome de Stevens-Johnson n'est qu'un forme grave de l'érythème polymorphe. *Ann. de Derm.* 80, 132-150 (1953)
- Fuchs, E.:* *Klin. Monatsblatt f. Augenheilk.* 14, 333 (1876), zit. nach *Ärzt. Wschr.* 10, 1074 (1955)
- Gadrat:* *Ann. de Derm.* 304 (1945), zit. nach *Hautarzt* 5, (1954)
- Gardenghi, G.:* *II. Dermosifilogr.* 22, 93 (1947), zit. nach *Hautarzt* 5, (1954)
- Gardner, R. C.:* „E. M. associated with sulfamethoxypyridazine administration.“
New Engl. J. Med. 261, 1173 (1959)

- Gaté, J., J. Vayre,
M. Prunieras
und M.-L. Pommier:* Ectodermose pluriorificielle de N. Fiessinger,
R. Rendu. Syndrome de Stevens-Johnson à forme
récidivante. Bull. Soc. franç. Derm. 61, 225 (1954)
- Gaul, L. E.:* Arzneimittelexanthem.
Derm. Wschr. 133, 332 (1956)
- Gottschalk, H.
und R. S. Weiss:* Studies on sensitivity to sulfonamide ointments.
Arch. of Dermatol. 56, 775-779 (1947)
- Greither, A.:* Erythema nodosum und Erythema exsudativum
multiforme. Sammelreferat über die Literatur von
Ende 1945 bis Anfang 1953.
Hautarzt 5, 49-56 (1954)
Hautarzt 5, 4 (1954)
Über das Erythema nodosum und multiforme.
Med. Klinik, 1956, 1769
- Hälonen, P. I.
und E. Klemola:* Stomatitis — Erythema exsudativum multiforme —
syndrome. Ann. med. int. fenn. 36, 256 (1947)
- Hebra, F.:* Atlas der Hautkrankheiten, Wien 1886
- Hegglin und Moeschlin:* Schweiz. Med. Wschr. 474 (1944), zit. nach Derma-
tologica (Basel) 95, 58 (1948)
- Helbig, D.:* Sulfonamidtherapie im Kindesalter und ihre Neben-
wirkungen. Ärztl. Wschr. 521-524 (1948)
- Herminghaus, H.:* Zur sogenannten Ektodermose érosive pluriorificielle.
Kinderärztl. Praxis 22, 395-403 (1954)
- Hitzenberger und Spitzzy:* Experimentelle und klinische Untersuchungen über
ein neues Sulfonamid mit Depotcharakter:
Sulfamethoxydiazin. Med. Klin. 310 (1962)
- Huber, W.:* Zur Kenntnis der Ektodermose érosive pluriorificielle
(Stevens-Johnson-Syndrom) Schweiz. Med. Wschr.
79, 342-343 (1949)
- Jong, de A.
und N. G. M. Orie:* Nederl. Tijdschr. Geneesk 1937 (1950)
zit. nach Hautarzt 5, (1954)
- Jordan, P. V.,
R. Burckhardt
und Th. Nasemann:* Das Stevens-Johnson-Syndrom. Kasuistik, Versuch
zur Klärung der Ätiologie, Beziehungen zu Virus-
krankheiten. Arch. f. klin. u. exp. Derm. 204,
604-623 (1957)
- Kaposi, M.:* Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten.
Wien, 1. Aufl. 1879, 5. Aufl. 1889

- Kimmig, J.:* Universitäts-Krankenhaus Eppendorf: Gutachten vom 1. 12. 1964
- Koch, F.:* Über allergene Wirkung von Sulfonamiden. Arch. f. Derm. 187, 213 (1949)
- Koch, F. und Luttermann:* zit. nach Med. Klinik 44, 756 (1949)
- Külz, J.:* Zur pluriorifizierten Ektodermose Fiessinger-Rendu (Stevens-Johnson-Syndrom) Helv. paediat. Acta 15 199-306 (1960)
- Kumer, L.:* Ektodermose érosive pluriorificielle und Erythema exsudativum multiforme. Derm. Z. 72, 62-70 (1936)
- Lausecker, H.:* Zur Geographie des Erythema exsudativum multiforme. Hautarzt 4, 567-568 (1953)
- Leifer, W.:* Fixed Sulfathiazole eruption of unusual distribution. Arch. of Derm. 53, 125 (1946)
- Lindemayr, W.:* Zur Diagnostik arzneibedingter allergischer Dermatosen. Arch. f. Derm. u. Syph. 200, 343-346 (1955) Hautarzt 7, 374-375 (1956), Derm. Wschr. 30, 719 (1952)
- Linneweh, F. und H. Walther:* Über das Stevens-Johnson-Syndrom (Dermatostomatitis) Mschr. f. Kinderheilk. 98, 499 (1950)
- Lindsay, D. S., J. Prlina, A. Bischoff und S. W. Becker:* Cutaneous reactions due to sulfamethoxypyridazine. Arch. of Derm. 78, 299 (1958)
- Löfgren, S. und F. Wahlgren:* On the histo-pathology of erythema nodosum. Acta Dermato-Venerologica, Stockholm 29, 1 (1949)
- Lohmeyer, H. und D. Gothe:* Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem Langzeit-Sulfonamid Durenat. Med. Klin. 50, 2000-2003 (1961)
- Low und Davies:* Dermato-Stomatitis (Baader): Complicating a case of manic-depressive Insanity. Brit. J. of Derm. 50, 141 (1938)
- Lyell, A.:* Toxic epidermal Nekrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Brit. J. Med. 68, 355 (1956)
- Magni, S.:* Le sindromi muco-cutanee oculari. Riv. otoneuro-oftalm. 27, 288-306 (1952), zit. nach Zbl. Haut- und Geschlechtskrankh. 87, 370

- Manganelli, G.:* Eritema essudativo multiforme lieve e grave. Osservazioni e proposito di alcuni casi. *G. clin. med.* 39, 1327-1353 (1958)
- Moeschlin, S.:* Sensitivity reactions to drugs, a symposium Oxford p. 77 (1958)
- Mok, D. H., et al.:* Stevens-Johnson-Syndrome. *Med. J. of Austr.* 30, 591 (1964)
- Mortara, M.:* Ectodermosi erosiva pluriorifiziale. *Minerva Medica* 40, 401-403 (1949) zit. nach *Ann. de Derm.* 79, 80
- Nasemann, Th.:* Die Viruskrankheiten der Haut und die Hautsymptome bei Rickettsiosen und Bartonellosen (=Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten — Ergänzungswerk 4, Bd. 2. Teil) Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961, *Hautarzt* 15, 346 (1964) Gutachten 1964 an die Firma Bayer
- Nasemann, Th.:* Allergische Exantheme als Komplikation bei Griseofulvintherapie. *Hautarzt* 14, 505 (1963)
- Nellen, M. und R. Lang:* *S. Afric. Med. J.* 25, 7 (1951) zit. nach *Hautarzt* 5, (1954)
- Ormea, F.:* „Erythema exsudativum multiforme pemphigoides“ von intensiver und fieberhafter Form *Derm. Wschr.* 120, 521 (1949)
- Osler:* *Amer. J. med. Sci.* 110, 629 (1895) zit. nach *Mschr. f. Kinderheilk.* 98, 499 (1950)
- Padmavati, S.:* Stevens-Johnson-Syndrom. Report of a case treated with aureomycin. *Indian Med. Gaz.* 88, 201-203 (1953)
- Peterkin, G.:* *Brit. Med. J.* 4408 (1945) zit. nach *Dermatologica* (Basel) 96, 280 (1948)
- Philpott, J. A.:* Fixed drug eruption to sulfonamides. *Arch. of Derm.* 63, 776 (1951)
- Pi, S. F.:* Ektodermosis erosiva pluriorificalis *Arch. Pediatr.* 2, 651-663 (1952)
- Proppe, A.:* Die Baadersche Dermatostomatitis, die Ektodermosis erosiva pluriorificalis Fiessinger und Rendu, das Stevens-Johnson-Syndrom und die Conjunctivitis et Stomatitis pseudomembranacea als Syndroma mucocutaneo oculare acutum Fuchs. *Arch. f. Derm.* 187, 392-408 (1949)

- Quinquaud:* Stomatitis de L'hydroa ou Hydroa Buccale
Ann. de Derm. 3, 269 (1882)
- Rabbiosi, G.:* Sul problema clinico-nosologico ed eziopathogenetica delle aftosi e delle sindromi cutaneo-mucose affini.
Minerva dermat. (Torino) 34, 451-461 (1959)
- Robert, P.:* Die Anwendungsmöglichkeiten von Sulfanilamid-Derivaten in der Dermatologie.
Schweiz. Med. Wschr. 19/20, 627 (1943)
- Röckl, H. und W. Spann:* Epidermolysis acuta toxica (Lyell)
Hautarzt 14, 536 (1963)
- Rodríguez und L. Pascual:* Síndrome de Fiessinger-Rendu-Stevens-Johnson.
Actas dermosifiliogr. 46, 641-658 (1955)
- Rose, J. und P. D. Doolan:* Bull. Georgetown Univ. Med. Center 1, 180 (1948)
zit. nach Hautarzt 5, (1954)
- Ruiter, M.:* Zum gegenwärtigen Stand des Erythema exsudativum multiforme-Problems. Hautarzt 3, 293 (1952)
- Schaffer, Leutz und Guire:* J. Amer. Med. Ass., Sept. 4, (1943) zit. nach Med. Klinik 44, 756 (1949)
- Schreck, E.:* Über einander zugeordnete Erkrankungen der Haut, der Schleimhäute und der Deckschicht des Auges (cutaneo-muco-oculoepitheliale Syndrome).
Arch. f. Derm. 198, 221-257 (1954)
- Short, Jan A.:* Stevens-Johnson-Syndrom. A report of five cases and a discussion on aetiology and treatment.
Lancet 1957/I, 290-294
- Sidi, E. und F. Casalis:* Les intolérances de la muqueuse buccale.
Presse médicale 730 (1951)
- Sidi, E. und Dobkewitch:* J. Invest. Derm. 15, 289 (1951), zit. nach Dermatologica (Basel) 104, 116 (1952)
- Soltermann, W.:* Toxic epidermal necrolysis (Lyell)
Dermatologica (Basel) 118, 265-278 (1959)
- Stanyon und Warner:* Canad. med. Assoc. J. 53, 427 (1945), zit. nach Mschr. f. Kinderheilk. 98, 499 (1950)
- Stevens, A. M. und F. C. Johnson:* A new eruption fever associated with stomatitis and ophthalmia. Amer. J. Dis. Child. 64, 526 (1922)
- Stewart, W. D., W. S. Maddin und J. L. Danto:* The Office Use of Sulfamethoxypyridazine. A review of cutaneous reactions. Canad. med. Ass. J. 82, 83 (1960)

- Strauss:* New Engl. J. Med. 239, 956 (1948) zit. nach Lancet 257/Nr. 6588, 1036-1038 (1949)
- Streitmann, B.:* Über Arzneimittel-Überempfindlichkeit. Schweiz. Med. Wschr. 198 (1945)
- Strempel, R.:* Betrachtungen zur Symptomatologie und Pathogenese des Erythema exsudativum multiforme. Hautarzt 10, 501-504 (1959)
- Tabernat, J.:* L'érythème polymorphe bulleux. Gazette Médicale de France 60, 1051-1057 (1953), zit. nach Ann. de Derm. 82, 356
- Tachau:* Handbuch f. Haut- und Geschlechtskrankheiten Band VI/2, 584 (1928)
- Témime:* Ann. de Derm. 535 (1946) — Semaine Hôp. 23, 21 (1947), zit. nach Hautarzt 5, (1954)
- Vonno, van C. N.* Erythema exsudativum (macular stage) with marked und *H. G. S. van Raalte:* systemic involvement. Acta dermat.-vener. (Stockholm) 37, 382-386 (1957)
- Walther, A.* „Antibiotika-Fibel“ (Thieme-Verlag 1954) zit. nach und *L. Heilmeyer:* Arch. f. Kinderheilk. 149, 209-214 (1954)
- Wechselberg, K.:* Über eine Systemerkrankung des Ektoderms („Polymorphe Ektodermose“) Z. Kinderheilk. 75, 209-223 (1954)
- Weingärtner, L.:* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Mschr. f. Kinderheilk. 109, 517 (1961)
- Wolfram, G.* Zur Frage des Erythema exsudativum multiforme und *H. Steinhoff:* Dtsch. Gesundheitswesen 11, 1247-1251 (1956)
- Wright, D. O.,* Arch. int. Med. (US) 79, 510 (1947)
E. M. Gold zit. nach Hautarzt 5, (1954)
und G. Jennings:
- Yaffee, H. S.:* Stevens-Johnson-Syndrom following sulfamethoxy-pyridazine (Kynex), treated successfully with Triamcinolone. (Beth Israel Hosp., Boston, Mass.) U. S. armed Forces med. J. 10, 1468-1472 (1959)
- Zelger, J.:* Über Arzneimittelexantheme. Med. Klinik 54, 451-453 (1959)

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Nasemann für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. Schirren möchte ich dafür danken, daß er mir die Möglichkeit gab, die Arbeit an seiner Klinik auszuführen.

LEBENS LAUF

Am 19. März 1942 wurde ich, Brigitte Boehme, als Tochter des Zahnarztes Dr. Guido Boehme und seiner Ehefrau Wilhelmine Boehme, geb. Hofmann, in Ingolstadt geboren.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Ingolstadt, von 1952 bis 1961 die Oberrealschule in Ingolstadt.

Die Reifeprüfung legte ich im Juni 1961 erfolgreich ab.

Von 1961 bis 1966 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München Zahnmedizin.



